

15. Fejezet

XENOBIOTIKUMOK TOXICITÁSÁNAK MECHANIZMUSAI

Áttekintő fejezet érdeklődőknek

I. A MÉRGEZŐ HATÁSHOZ VEZETŐ FŐ LÉPÉSEK (1-4) és MECHANIZMUSAIK

1. Az invázió mechanizmusai – az expozíció helyétől a célmolekuláig

a. Az inváziót elősegítő és hátráltató folyamatok:

- Felszívódás *versus* preszisztémás elimináció.
- Megoszlás a támadáspont irányába *versus* megoszlás más irányba.
- Kiválasztás *versus* visszaszívódás.
- Toxikálás *versus* detoxikálás – az utóbbiak lejjebb részletezve (b és c pontokban).

b. Xenobiotikumok toxikálása – *toxikus metabolit képzése*

- Elektrofil vegyületek mint toxikus metabolitok.
 - *Nem-ionos* elektrofilek – 1. Táblázat.
 - *Kationos* elektrofilek – 2. Táblázat.
- Szabadgyökök mint toxikus metabolitok.
- Nukleofil vegyületek mint toxikus metabolitok – a toxikálás ritka módja.

c. Xenobiotikumok detoxikálása – *inaktív, atoxikus metabolit képződése*

- Funkciós csoport nélküli vegyületek detoxikálása – pl. benzol: hidroxilálással, majd konjugációval.
- Funkciós csoportot hordozó vegyületek detoxikálása – pl. paracetamol: szulfálással, glükuronidálással.
- Elektrofil vegyületek detoxikálása – pl. NAPBQI: GSH-konjugációval; Epoxidok: epoxid hidroláz által.
- Nukleofil vegyületek detoxikálása – pl. cianid (CN⁻) metabolizmusa rodaniddá (SCN⁻) a rodanáz által.
- Szabadgyökök detoxikálása. – pl. az HO[•] képződés megelőzése a HOOH enzimatisz eliminációjával.

2. Az endogén célmolekulával történő reakció mechanizmusai

a. A reakció módjai: Nem kovalens kötődés, kovalens kötődés, H-atom absztrakció (szabadgyökök által), oxidáció, hidrolízis – az utóbbi egyes fehérje-toxinok (pl. botulinum toxin) által.

b. A reakció következményei

- A célmolekula funkciójának változása – a célmolekula (pl. receptor, ion-csatorna) aktiválása v. gátlása.
- A célmolekula destrukciója – pl. zsírsavak fragmentációja lipidperoxidáció hatására.
- A fehérje-célmolekula antigénné válik – neoantigén képződés (pl. így okoz a Ni²⁺ kontakt dermatitist).

3. A celluláris funkciózavar és károsodás mechanizmusai

a. A celluláris szabályozás toxikus zavarai – a sejt sorsát vagy pillanatnyi aktivitását befolyásolják.

b. A celluláris *létfenntartó* működések toxikus károsodása – sejthalálhoz vezethetnek.

c. A celluláris *szolgáltató* működések toxikus károsodása – pl. ha a máj nem termel protrombint → vérzés.

4. A sejtkárosodás progressziójának mechanizmusai – Elégtelen adaptáció és/vagy reparáció.

a. Adaptív mechanizmus *SH-reaktív* xenobiotikumok citotoxikus hatása ellen – Elektrofil stressz válasz.

b. Reparációs mechanizmusok *DNS-reaktív* (genotoxikus) xenobiotikumok daganatkeltő hatása ellen – DNS reparáció és/vagy a DNS-károsodást hordozó sejt apoptózisa.

c. Nem-genotoxikus (epigenetikus) karcinogének és hatásmechanizmusaik.

II. ÖSSZEFOGLALÁS és KÖVETKEZETÉSEK

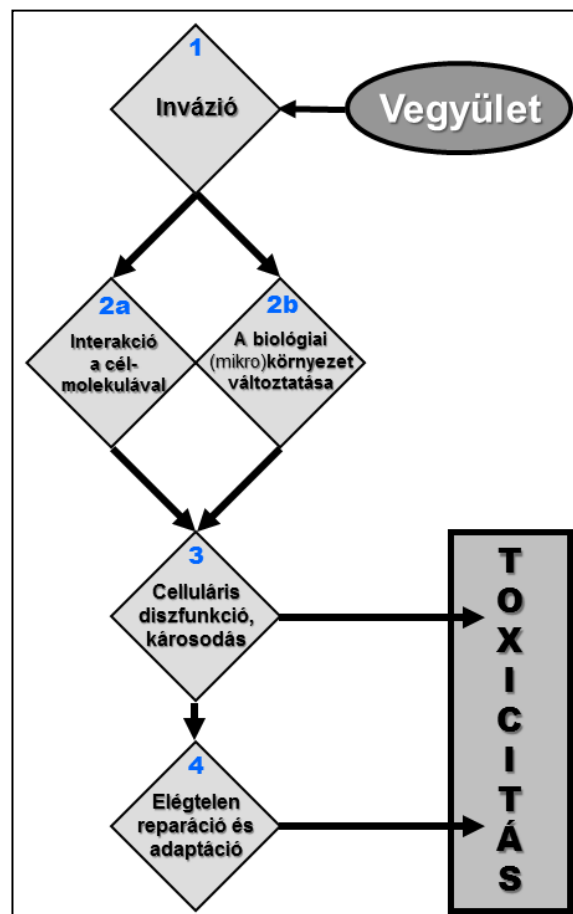
A szövegben zárójelbe írt számokkal utalunk az adott téma bővebb ismertetésének helyére az 1-14 fejezetekben. A törtjel előtti szám a fejezetet, az azt követő szám az oldalt jelöli.

I. A MÉRGEZŐ HATÁSHOZ VEZETŐ FŐ LÉPÉSEK (1-4) és MECHANIZMUSAIK

A xenobiotikumok óriási száma és a lehetséges károsodások sokfélesége miatt a vegyülettel történő expozíciótól a károsodás manifesztációjáig tartó – a toxicitás mechanizmusait felölelő – események sorozata rendkívül változatos lehet. A legösszetettebb mérgezési folyamat leegyszerűsítve négy fázisra bontható (lásd jobbra – 1. ábra):

1. A vegyület az expozíció helyéről (pl. tápcsatorna, tüdő, bőr) aktív (ártalmas) formában támadáspontjára jut (invázió).
2. Az aktív mérleg reagál az endogén célmolekulával – pl. receptorral, enzimmel, a DNS-el (2a) – vagy esetleg károsan megváltoztatja a biológiai (mikro)környezetet (2b).
3. A célmolekulával történő reakció és/vagy a biológiai (mikro)környezet megváltozásának hatására elsődleges celluláris funkciózavar és/vagy szerkezeti károsodás lép fel.
4. Ha az elsődleges funkciózavarhoz történő adaptáció és/vagy a primer károsodás reparációja elégtelen vagy hibás, akkor a zavar/károsodás kiterjed, és végső formájában manifesztálódik.

Az alábbiakban e négy fázisban szerepet játszó fontosabb mechanizmusokat tekintjük át.



1. Az invázió mechanizmusai – az expozíció helyétől a célmolekuláig

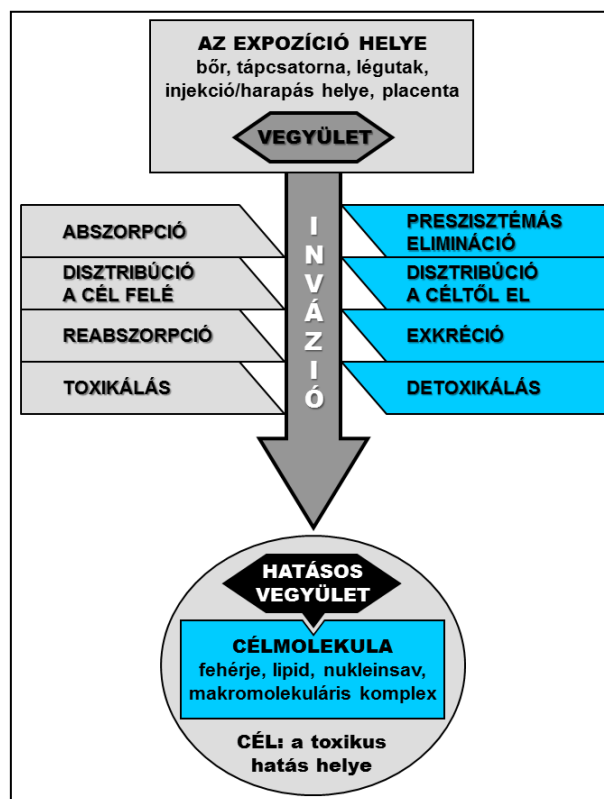
a. Az inváziót elősegítő és hátráltató folyamatok. A toxikus hatás mértékét *elsősorban* az határozza meg, hogy *támadáspontja környezetében mekkora koncentrációt ér el, és meddig tartózkodik ott az aktív mérgező vegyület.* A külső expozíció mértékén és tartósságán kívül ezt egymással ellentétes folyamatok határozzák meg (lásd jobbra a 2. ábrában).

A hatásos vegyület (aktív mérleg) jelenlétét a hatáshelyen (a célmolekula környezetében) az alábbi folyamatok növelik:

- **Felszívódás** (abszorpció): A vegyületnek a külső vagy belső testfelszínről a vérbe, illetve a szisztémás keringésbe történő jutása.
- **A támadáspont irányába történő szöveti megoszlás** (disztribúció – pl. egy hepatotoxikus ágens a májba jut).
- A vérből a belekbe vagy a vesetubulusokba jutott **vegyület visszazívódása** a keringésbe (reabszorpció).
- **Toxikálás:** Biotranszformáció ártalmas metabolitá.

A fentiekkel szemben ható folyamatok:

- **Preszisztémás elimináció:** A vegyület eliminációja még mielőtt az expozíció helyéről (pl. a bélből) a szisztémás keringésbe jutna (pl. biotranszformációval a bélnyálkahártya és/vagy a máj sejtjeiben).
- **A támadásponttól eltérő irányba történő szöveti megoszlás** (pl. felhalmozódás a zsírszövetben).
- **Kiválasztás** (exkrécio – a vizelettel és/vagy széklettel).
- **Detoxikálás:** Biotranszformáció ártalmatlan metabolitá.



A mérgező vegyületek **felszívódásának**, **preszisztémás eliminációjának**, **disztribúciójának** és **exkréciójának** mechanizmusai elvileg nem különböznek azoktól, amelyek a gyógyszervegyületek szervezetben belüli sorsát meghatározzák. Ezeket farmakológiai tanulmányaik során megismerhették. Számos speciális mechanizmus is közrejátszik azonban a mérgező vegyületek toxikálásában és detoxikálásában, ezért ezeket a következőkben taglaljuk.

b. Xenobiotikumok toxikálása – toxikus (ártalmas) metabolitok képzése

Sok xenobiotikum – mint például a szén-monoxid, a nikotin, a dioxin (TCDD) és a merkuri-sók – maga idézi elő a mérgező hatást. Más mérgezésekben azonban a károsodást nem (vagy nem csak) a szervezetbe jutott vegyület váltja ki, hanem annak metabolitja vagy esetleg a hatására képződött oxigén szabadgyök. A mérgező metabolit képződéséhez vezető biotranszformációs folyamatot toxikálásnak nevezzük. A toxikálás leggyakrabban kémiai reakciók metabolitok képzését jelenti, amelyek fő formái az elektrofil metabolitok és a szabadgyökök. Reaktív nukleofil metabolitok ritkán képződnek.

• Elektrofil vegyületek mint toxikus metabolitok

Az *elektrofil vegyületek* olyan molekulák, amelyek elektronhiányos – vagyis részleges vagy teljes pozitív töltéssel bíró – atomot tartalmaznak. A részleges pozitív töltéssel bíró atomot zárójelbe tett pozitív jellel (+) jelölik; az ilyen vegyület nem-ionos elektrofilnek nevezhető. A *teljes* pozitív töltéssel bíró atomot pozitív jellel jelölik; az ilyen vegyületet pedig kationos elektrofilnek nevezik. Az elektrofil vegyületek a részleges vagy teljes pozitív töltésű atomjukon keresztül kovalens kötés kialakulását eredményező reakcióba léphetnek olyan molekulákkal, amelyek nukleofil (azaz elektrondús) atomokat (pl. S, N, O) tartalmaznak.

1. Táblázat. Nem-ionos elektrofilek mint toxikus metabolitok

Nem-ionos elektrofil metabolit	ANYA-VEGYÜLET	ENZIM, amely a metabolitot képezi	TOXIKUS HATÁS	Fejezet oldal
Aldehidek, ketonok				
Acetaldehid	Etanol	ADH	Daganatképződés	7/13
2,5-Hexándion	Hexán	CYP	Perifériás neuropátia	7/7
α, β-Telítetlen aldehidek és ketonok				
Akrolein	Ciklofoszfamid	CYP	Hemorrágiás cisztitis, SOS	GYT
2-Fenil-akrolein (atropaldehid)	Felbamát	Észteráz → ADH	Csontvelő- és májkárosodás	GYT
4-Hidroxiionenal	Endogén zsírsav	Lipid peroxidáció	Sejtkárosodás	7/21
Kinonok, kinoniminek				
NAPBQI	Paracetamol	CYP	Májnekrózis	3/18
<i>p</i> -Benzokinon	Benzol	CYP	Csv-károsodás, AML	7/4
Epoxidok				
Aflatoxin B ₁ 8,9-epoxid	Aflatoxin B ₁	CYP	Primer májkarcinóma	7/6
Benzpirén-diol-epoxid	Benzpirén	CYP → EH → CYP	Daganatképződés	7/7
Vinilklorid-epoxid	Vinilklorid	CYP	Máj angioszarkóma	7/6
Sav-halidok, tiosav-halidok és tio-ketének				
Karbonilklorid (foszgén)	Kloroform	CYP	Májnekrózis	7/22
Trifluoroacetyl-klorid	Halotán	CYP	Neoantigén-képződés → immunhepatitisz	GYT
egy tiosav-klorid	Triklóretilén	GST → CC β L	Vesekárosodás	7/25
egy tioketén	Triklóretilén	GST → CC β L	Vesekárosodás	7/25
Nitrozo-vegyületek				
Nitrozo-szulfametoxazol	Szulfametoxazol	CYP	Neoantigén képződés → allergiás reakció	GYT
Nitrozo-benzokain	Benzokain	CYP		13/23
Foszfónatok				
Paraoxon	Paration	CYP	Irrev. kolinészteráz gátlás	4/7

Rövidítések: ADH, alkohol-dehidrogenáz; CC β L, cisztein-konjugátum β -liáz; Csv, csontvelő; CYP, citokróm P450; EH, epoxid-hidroláz; GYT, a gyógyszer-tananyagban; GST, Glutathion S-transzferáz; NAPBQI, N-acetyl-*p*-benzokinonimin; SOS, Sinusoidal obstruction syndrome (a máj-szinusoidokban bekövetkező endotél-károsodás és trombózis okozza).

Elektrofil metabolitok számos xenobiotikum károsító hatásáért felelősek. Például az elektrofil 2,5-hexándion – és nem az anyavegyület – okozza az ismételt n-hexán expozíció után fellépő perifériás axonopátiát. A paracetamol májkárosító hatásáért a belőle keletkező N-acetil-p-benzokinonimin felelős; a vinilklorid, a benzpirén és az aflatoxin B₁ karcinogén hatásáért pedig epoxidjaik. Reaktív elektrofil metabolitok a kloroformból és a halotánból képződő savkloridok, a foszgén (karbonil-klorid), illetve a trifluoroacetyl-klorid is. Az elektrofil metabolitok képződését rendszerint a citokróm P450 (CYP) enzimsalád egy vagy több tagja katalizálja, mert ezek gyakran építenek a molekulába egy O atomot, amelynek elektronszívó hatása a szomszédos C-atomot (ritkábban N- és P-atomot) elektronhiányossá teszi. Az 1. és 2. táblázat példákat tüntet fel a nem-ionos vagy kationos elektrofil metabolitok képződésére, megadva az anyavegyületüket, a képző enzime(ke)t, a fő toxikus hatást, és bővebb tárgyalásuk helyét a Toxikológia jegyzetben.

2. Táblázat. Kationos elektrofilek mint toxikus metabolitok

Kationos elektrofil metabolit	ANYA-VEGYÜLET	ENZIM, amely a metabolitot képezi	TOXIKUS HATÁS	Fejezet oldal
Karbónium ionok				
egy benziles karbokation	7,12-DMBA	CYP → SULT	Daganatképződés	11/9
metilkarbónium ion	DMNA	CYP	Daganatképződés	11/9
metilkarbónium ion	NNK	CYP	Daganatképződés	11/13
piridil-oxibutil KI	NNK	CYP	Daganatképződés	11/13
metilkarbónium ion	Temozolomid	spontán reakció	Tumorsejt-pusztulás	11/43
Nitrénium ionok				
egy aril-nitrénium ion	AAF, DMAB	CYP → SULT	Daganatképződés	11/10
egy aril-nitrénium ion	2-Naftilamin	CYP → UGT	Daganatképződés	11/10
egy aril-nitrénium ion	4-AB, HAA	CYP → NAT	Daganatképződés	11/10
Szulfónium ionok				
egy fél kénmustár-eredetű episzulfónium ion	1,2-Dibróm-etán	GST	Vesekárosodás	4/36
egy fél kénmustár-eredetű episzulfónium ion	1,2-Diklór-propán	GST	Máj kolangioszarkóma	7/27 11/11
Fémionok				
Metil-Hg ion, CH ₃ -Hg ⁺	Dimetil-higany	?	KIR-i károsodás	6/21
Trimetil-Pb ion, (CH ₃) ₃ -Pb ⁺	Tetraetil-ólom	?	KIR-i károsodás	6/5
Merkuri ion, Hg ²⁺	Fém-higany	Kataláz	KIR-i károsodás	6/6

Rövidítések: AAF, acetilaminofluorén; 4-AB, 4-aminobifenil; DMAB, dimetilamino-azobenzol (vajsárga); CYP, citokróm P450; 7,12-DMBA, 7,12-dimetilbenzantracén; DMNA, dimetilnitrozamin; GST, glutation S-transzferáz; HAA, heterociklusos aromás aminok; KI, karbónium ion; KIR, központi idegrendszer; NAT, N-acetyl-transzferáz; SULT, szulfotranszferáz; UGT, UDP-glükuronozil-transzferáz.

• Szabadgyökök mint toxikus metabolitok

A *szabadgyökök* olyan molekulák vagy molekulafragmentumok, amelyek külső elektronhéjukon párosítatlan elektront tartalmaznak. A szabadgyököt a párosítatlan elektron jelenlétére utaló ponttal jelölik, feltüntetve az esetleges töltését is, ami negatív (•⁻) vagy pozitív:(•⁺). A következő módokon képződhetnek szabadgyökök:

- Egy elektron (e⁻) felvételével: $X + e^- \rightarrow X^\bullet$
- Egy elektron (e⁻) vesztésével: $X - e^- \rightarrow X^{\bullet+}$, vagy $X^- - e^- \rightarrow X^\bullet$
- Egy kovalens kötés (kettőspont jelzi) homolitikus hasadásával: $X:Y \rightarrow X^\bullet + Y^\bullet$

Elektronfelvétellel képez például szabadgyököt a tüdőkárosító gyomirtó, a paraquat. Ez a biszkvaterner vegyület a pneumocitákban kumulálódik, majd a *citokróm P450 redukált*ól elektront felvéve monokationgyökké alakul. A paraquat monokation-gyök a felvett elektront továbbadhatja egy oxigénmolekulának; ezzel **szuperoxid anion-gyököt** (O₂^{•-}) képez és visszaalakul paraquattá (4/22). Az így folyó ún. redox körforgás során egy paraquat molekula sok O₂^{•-}-t termelhet. A következő oldalon látható, hogy a O₂^{•-} prekursora a hidrogén-peroxidnak, majd a szuper-reaktív **hidroxil szabadgyöknek** (HO[•]), amely szövetkárosodást képes okozni. Hasonló mechanizmus lehet felelős a doxorubicin kardiotoxikus hatásáért is (5/16).

Elektronrűs atomot tartalmazó (nukleofil) vegyűletek – mint a tiolok, aromás aminok, hidrazinok, fenolok és hidrokinonok – *elektronvesztés révén* alakulhatnak reaktív szabadgyökké. Ezt az átalakulást jellemzően peroxidázok katalizálják. A granulociták *mieloperoxidáz* enzime például így toxikálhat gyógyszereket (pl. propiltiouracilt, metimazolt, prokainamidot, hidralazint) és más xenobiotikumokat (pl. fenolt, a benzol egyik metabolitját; ld. 7/4). A képzett szabadgyökök – pl. **tiil-gyök**, **fenoxil-gyök**, és **amin-kation-gyök** – szerepet játszhatnak e vegyűletek által okozott agranulocitózisban és lupusban (SLE). Peroxidázaktivitású a vese medullájában nagy mennyiségben jelen lévő *prostaglandin-H-szintetáz* is. Ennek az enzimnek szerepe lehet a fenacetin-nefropátia előidézésében, mert reaktív szabadgyöket képez a fenacetin metabolitjaiból, a paracetamolból és a *p*-aminofenolból. A húgyhólyag urotelsejtjeiben lévő *prostaglandin-H-szintetáz* pedig a hólyagba jutott monoacetyl-benzidint képes DNS-reaktív szabadgyökké alakítani, amely a benzidin hólyagrakot keltő hatásáért felelős (lásd 11/12).

A kovalens kötés homolitikus hasadását rendszerint redukció (elektronfelvétel) indukálja. Így bioaktiválódik például a széntetraklorid (CCl₄) és a hidrogén-peroxid (HOOH). A CCl₄ (vagy Cl₃C:Cl, a homolitikusan hasadó kötés elektronpárját kettősponttal jelezve) redukcióját CYP katalizálhatja:

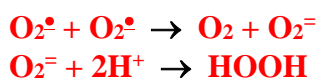


A keletkező **triklorometil szabadgyök** (Cl₃C[•]) molekuláris oxigénhez történő addíciójával még reaktívabb **triklorometilperoxi-gyökké** (Cl₃COO[•]) alakul, amely lipidperoxidációt és végűl májnekrozist idézhet elő (lásd 7/20 és 7/35).

A HOOH redukzív hasítását átmeneti fémionok – kiváltképp az Fe²⁺ – idézhetik elő:



Ez az ún. *Fenton-reakció* (ld. 3/22), amely a rendkívűl reaktív **hidroxilgyök** (HO[•]) képződéséhez vezet. A HO[•] képzése így nem csak a katalizáló átmeneti fémionok toxikálásának mechanizmusa (pl. a vas ioné), hanem a hidrogén-peroxidé is. Számos enzim termel melléktermékként hidrogén-peroxidot (3/23). A paraquat redox körforgásában is előbb két negatív töltést hordozó peroxid-anion (O₂^{•-}), majd HOOH képződik az O₂^{•-} gyökökből, spontán vagy szuperoxid-dizmutáz által katalizált módon (4/22-23):



Hasonlóan alakul hidrogén-peroxiddá (majd HO[•] gyökké) az aktivált fagociták *NAD(P)H-oxidáz* (NOX) enzime által, az ún. *respiratory burst* során termelt O₂^{•-} is (3/21 és 11/28). A képződött HO[•] „vegyi fegyverként szolgál” élő kórokozók ellen, de a környező sejtek károsodását is okozhatja.

• **Nukleofil vegyűletek mint toxikus metabolitok** – ezek ritkán képződnek

Nukleofil (elektronrűs) atomot (N, O) hordozó vegyűletek reagálhatnak elektrofil, pozitív töltésű fém-iont tartalmazó endogén komplexekkel. Ilyenek pl. a hem-tartalmú citokróom-oxidáz (Fe³⁺), a hemoglobin (Hb) és az oxihemoglobin (Fe²⁺); a nukleofil reaktánsok ezekhez kötődhetnek, vagy részűkre elektront adhatnak le. Reaktív nukleofil metabolitok ritkán képződnek. A ritka példák közé tartozik a HCN képződése amigdalínból vagy linamarinból a bélben (bakteriális β-glükózidáz hatására), akrilnitrilből CYP-katalizált epoxidációt majd glutationnal történő konjugációt követően, valamint nitroprusszidból, annak tiolok hatására történő bomlása révén (8/12-14). A cianid-anion kötődve a citokróom-oxidáz ferri-ionjához, bénítja ezt az enzimet és gátolja a mitokondriális légzést (azaz az elektrontranszportot a molekuláris oxigénre; 8/12). A hemoglobin ferro-ionjához erősen kötődő szén-monoxid a dihalometánok toxikus metabolitja, amely CYP-katalizált oxidatív dehalogenálásával képződik (8/4). Hidrogén-szelenid (H₂Se) – a kén-hidrogénnél (H₂S) erősebb nukleofil – képződhet a szelenit glutationnal (vagy más tiollal) történő spontán reakciójával (ezért vezethet mérgezéshez a szelenit túladagolása). Methemoglobin-képző nukleofil metabolitok pl. a fenolok és a hidroxilaminok. Az előbbiek aromás szénhidrogének (pl. naftalin) C-hidroxilációjával, az utóbbiak pedig aromás aminok (pl. anilin, dapszon, benzokain) N-hidroxilációjával képződhetnek. Ezek a vörös-vérsejtben elektront adhatnak le az Fe²⁺-tartalmú oxihemoglobinnak, ezzel elindítva azt a folyamatot, melynek egyik terméke Fe³⁺-tartalmú hemoglobin (azaz methemoglobin), a másik terméke pedig az oxi-hemoglobin O₂ molekulájából képződő peroxid-anion (O₂^{•-}). Az utóbbiból HOOH, majd pedig membrán-károsító HO[•] gyök képződik – ld. az 5. oldalon. Így okoznak ezek a methemoglobin-képzők hemolízist is (8/7-9).

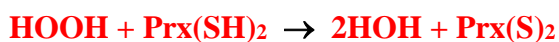
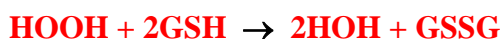
c. Xenobiotikumok detoxikálása – inaktív, atoxikus (ártalmatlan) metabolit képződése

Méregtelenítésnek tekintjük azt a biotranszformációt, amely eliminálja az aktív mérgező vegyületet (a mérgező anyavegyületet vagy reaktív metabolitját), vagy a reaktív metabolit képződését az anyavegyület más irányú biotranszformálásával megelőzi. A detoxikálás mindkét „stratégiáját” példázza a paracetamol biotranszformációja (3/18): a paracetamol glükuronidációval és szulfát-konjugációval eliminálódik, toxikus metabolitja – az NAPBQI – pedig glutationnal történő konjugációval. A méregtelenítés mechanizmusát a xenobiotikum kémiai tulajdonságai határozzák meg.

- Funkciós csoport nélküli vegyületek – mint pl. a benzol – detoxikálása két fázisban történik. Először egy funkciós csoport (pl. -OH) kerül a molekulára, majd a metabolit ezen keresztül konjugálódik egy endogén savval (pl. szulfonsavval, glükuronsavval), a konjugátum pedig kiválasztódik.
- Funkciós csoportot eleve hordozó xenobiotikumok – pl. paracetamol, amelynek fenolos -OH csoportja van – közvetlenül konjugálódhatnak. Így detoxikálódnak a fenolok és a hidrokinonok az -OH, csoportjukon történő szulfonálás vagy glükuronidálás révén, valamint az aromás aminok (pl. szulfonamidok, dapszon, benzidin – 11/12) és a hidrazinok (pl. isoniazid, a giromitrin hidrazin-metabolitjai – 10/4) az -NH₂ csoportjuk acetilálása útján. E konjugációs reakciók megelőzik azt, hogy a nukleofil fenolokat, hidrokinonokat és aminokat peroxidáz enzimek reaktív szabadgyökké alakíthassák, vagy e vegyületek más módon okozhassanak káros hatást – pl. az isoniazid a piridoxál depléciójával konvulziót (3/4), vagy a dapszon hidroxilaminná oxidálódva methemoglobinémiát (8/8).
- Az elektrofil vegyületek méregtelenítésének legáltalánosabb módja a *glutationnal történő konjugáció*. A tripeptid glutation (Glu–Cys–Gly) a sejtekben 2–10 mM koncentrációban előforduló tiol-csoportot hordozó nukleofil (7/28). Reakcióját elektrofil vegyületekkel glutation S-transzferázok katalizálhatják (bár spontán is megtörténhet). A glutation-konjugátumok általában atoxikusak (azok kivételével, amelyek spontán intramolekuláris gyűrűképzéssel szulfónium iont képeznek – példákat a 2. táblázat tartalmaz) és gyorsan kiválasztódnak. Az epoxidok és a kinonok speciális módon is detoxikálódhatnak; az előbbieket az *epoxid-hidroláz* diollá, az utóbbiakat a *NADPH-kinon-reduktáz* (NQO1, régi nevén DT-diaforáz) hidrokinonná alakítja (lásd pl. a benzol metabolizmusában, 7/4).
- A nukleofil cianid anion (CN⁻) detoxikálásának sajátos módja a rodaniddá (SCN⁻) történő biotranszformáció, amelyet a *rodanáz* és a *3-merkaptopiruvát-szulfurtranszferáz* katalizál (8/15).
- A szabadgyököket antioxidánsok (pl. α-tokoferol, aszkorbinsav, glutation) méregteleníthetik. A gyökök H-atomot absztrahálhatnak antioxidánsokból, így gyökjellegük és reaktivitásuk is megszűnik. A triklorometilgyök (ami a széntetraklorid toxikus metabolitja, ld. 7/20), például reagálhat glutationnal (GSH), majd a keletkező glutationil-gyökök (GS[•]) glutation-diszulfidot (GSSG) képeznek az alábbi reakciók szerint. A glutation-diszulfidot aztán a *glutation-reduktáz* 2 molekula glutationná (2 GSH) redukálja vissza NADPH felhasználásával – vagyis regenerálja ezt a toxikológiailag igen fontos védő molekulát (7/28).



A toxikológiai szempontból rendkívül fontos hidroxilgyökök (HO[•]) azonban olyan reaktív (féléletideje 10⁻⁹ s), hogy „képtelen várni”, amíg antioxidánsal „találkozik”, így más endogén molekulákat is „megtámad”. Ennek kivédésének egyetlen módja képződésének megelőzése, ami prekursorának, a hidrogén-peroxidnak az eliminációjával lehetséges, három módon. Az első reakciót a szelén tartalmú *glutation-peroxidáz*, a másodikat a *kataláz* katalizálja, a harmadikban pedig egy ditiol-fehérje, a *peroxiredoxin* (Prx) vesz részt:



Minden méregtelenítési mechanizmus kapacitása véges, kimeríthető. Nagyfokú xenobiotikum-expozíció esetén a detoxikáló enzimek telítődhetnek, kosubsztrátjaik (pl. UDP-glükuronsav, glutation), valamint az antioxidánsok felhasználódhatnak, ezért az aktív mérgező vegyület kritikus koncentrációt érhet el támadáspontján. A paracetamol például csak azután károsítja a májat, miután toxikus metabolitja (az NAPBQI) a hepatikus glutationt depletálta az NAPBQI glutationnal történő konjugációjával (3/18).

2. Az endogén célmolekulával történő reakció mechanizmusai

A legtöbb xenobiotikum károsító hatását egy- vagy többféle endogén molekulával (célmolekula) történő reakciója váltja ki (1. ábra, 2a lépés). A reakció során az aktív mérreg nem-kovalens vagy kovalens módon kötődhet a célmolekulához, vagy H-absztrakcióval, elektronelvonással, esetleg enzimatis módon megváltoztathatja azt. Ezeket a lehetőségeket példákkal mutatjuk be az alábbiakban.

- **Nem kovalens kötődés** játszik szerepet általában xenobiotikumok receptorokkal, ionszarnakkal és egyes enzimekkel történő többnyire specifikus reakciójában. Így kötődik például a sztrichnin (4/29) a gerincvelői motoneuronok glicin-receptorához, a TCDD (4/19) az intracelluláris arilhidrokarbon- (Ah-) receptorhoz, a szaxitoxin a feszültségfüggő Na⁺-csatornához, a forbolészterek (11/24) pedig a proteinkináz C-hez (PKC). A doxorubicin (5/16) és az akridinvegyületek beékelődése (interkalációjuk) a DNS-bázispárok közé is nem-kovalens kötődéssel történik. A mevalonsav-útvonal kulcsenzimének (HMG-CoA redukáz) gátlásával a sztatinok nem csak a koleszterin szintézisét csökkentik (ami terápiás hatású), hanem pl. az ubiquinonét és szeloenzimekét is, ami szerepet játszhat a miotoxikus hatásukban (ld. a gyógyszerben).
- A **kovalens kötődés** toxikológiai jelentősége nagy, hiszen a célmolekulák tartós módosulását eredményezi. Elektrofil vegyületek endogén molekulák nukleofil csoportjaihoz kötődnek – pl. az NAPBQI fehérjék -SH csoportjához (3/18), egyes epoxidok pedig a DNS-bázisok -NH₂, =NH, vagy =O csoportjához (11/14-15). Ezzel szemben a nukleofil CO és CN⁻ a hem-fehérjék (pl. hemoglobin, ill. citokrom-oxidáz) elektrofil Fe-ionjával létesítenek koordinatív-kovalens kötést (8/3, ill. 8/12). Szabadgyökök is addicionálódhatnak endogén molekulákhoz. Így például a DNS guaninjából 8-hidroxiguanin képződhet HO• hatására (11/16).
- Szabadgyökök (pl. Cl₃COO•, HO•) **H-atomot is vonhatnak el** endogén vegyületekből, így azokat alakítva gyökké. Ez a reakció vezethet a telítetlen zsírsavakat tartalmazó lipidek peroxidációjához (7/21), fehérjék SH-csoportjainak diszulfidá történő oxidációjához és a DNS-ben a foszfodiészter kötés hasadásához (11/7).
- Egyes vegyületek – mint például a nitrit-ion (8/6) és a dapszon hidroxilamin-metabolitja (8/8-9) – a hemoglobin Fe²⁺ ionját **oxidálják**, és methemoglobinképződést indukálnak. Néhány toxin **enzimként** viselkedik. Ilyen például a ricin (9/20), amely a riboszóma-RNS hidrolitikus fragmentációját idézi elő, valamint a botulinum toxin (9/21), amely hidrolizálja az ún. fúziós fehérjéket, amelyek révén a kolinerg neuronok vezikulumai kapcsolódhatnak a neuron preszinaptikus membránjához, hogy azután acetilkolin tartalmukat exocitózissal a szinaptikus részbe üríthessék.

A toxin – célmolekula reakciónak többféle hatása lehet magára a célmolekulára:

- Megváltoztathatja a funkcióját – a példákat lásd lejjebb.
- Destrukcióját idézheti elő – példa erre a peroxidált lipidek fragmentációja (7/21).
- Antigénné teheti a célmolekulát – így pl. a halotán-narkózis során a májban keletkező trifluoroacetilált fehérjék immunválaszt (halotán-hepatitist) válthatnak ki, a Ni²⁺ ionok pedig kontakt dermatitist (5/6).

Ha a xenobiotikum hasonló a célmolekula endogén aktivátorához, akkor **fokozhatja** a célmolekula funkcióját. Ezért aktiválja a nikotin az N-típusú acetilkolin-receptort (4/15), a domoát (algák által termelt, tengeri kagylókban és rákokban felhalmozódó és azokat mérgezővé tevő toxin) a glutamát-receptort, az Pb²⁺ ion és a forbolészterek (pl. forbol-mirisztát-acetát, PMA) pedig a proteinkináz C-t (11/24).

Gyakoribb azonban, hogy a xenobiotikum **gátolja** a célmolekulák működését. A gömbhalban (fugu) lévő tetrodotoxin (8/2) és a szaxitoxin (ún. paralytic shellfish toxin) pl. akadályozza a feszültségfüggő Na⁺-csatorna nyitását, a DDT (4/5) és a piretroid inszekticidek (4/16) pedig gátolják ezek záródását. Fehérjékhez kovalensen kötődő vagy SH-csoportjukat oxidáló xenobiotikumok inaktíválhatnak enzimeket, transzportereket, citoskeletális fehérjéket. DNS-hez kötött vegyületek (adduktok) a DNS templát funkcióját zavarva hibás bázispárosítást okozhatnak (11/14). Ezzel járhat a 8-hidroxiguanin képződése is (11/16).

Xenobiotikumok nem mindig célmolekulán hatva váltják ki a toxikus hatást, egyesek a *biológiai (mikro)környezet* megváltoztatásával is árthatnak (lásd az 1. ábra 2b lépését). Példaként említhetők az ún. szétkapcsolószerek, mint a dinitrofenol gyomirtók (4/21) és a fungicid pentaklorfenol (4/26). Ezek a lipofil vegyületek az enyhén bázikus mitokondriális mátrixba diffundálva ott ledisszociálják a fenolos protonjukat, így lerombolják azt a belső membrán két oldala között fennálló, befelé irányuló protongradienst, amely a mitokondriális ATP-szintézis feltétele – részletesen lásd a 3. Fejezet 4. Függelékét (3/24). Az etilén-glikol-mérgezett beteg vesetubulusaiban képződő Ca-oxalát-kristályok eltömeszelik a tubulusokat (7/17). A széndioxid fulladást okoz, mert csökkenti az oxigén koncentrációját a belélegzett levegőben (8/2).

3. Az elsődleges celluláris funkciózavar és károsodás mechanizmusai

A xenobiotikum és az endogén célmolekula reakciójának következményét az határozza meg, hogy a célmolekula milyen szerepet tölt be a sejt működésében – szabályozó, fenntartó vagy szolgáltató funkciót.

a. A celluláris szabályozás toxikus zavarai. Egy *sejt sorsát*, vagyis azt, hogy speciális működésre differenciálódik, osztódik, vagy apoptózissal elhal, főként a génexpressziót (tehát fehérjék szintézisét) szabályozó rendszerek befolyásolják. Számos xenobiotikum transzkripciós faktorokat, vagy más intracelluláris jelátvivő fehérjéket aktiválva módosítja a génexpressziót.

A lipidcsökkentő *fibrátéshatárak* például a patkány – de nem az emberi – májsejtek abnormális differenciálódását (a peroxiszómák proliferációját) és mitózist indukálják egy sajátos transzkripciós faktorhoz – a májbeli peroxiszóma proliferátor-aktivált receptorhoz (PPAR- α) kötődve (11/47). Egy másik transzkripciós faktoron – az Ah-(arilhidrokarbon-) receptoron – keresztül vált ki a TCDD apoptózist a timocitákban (4/19-21). A *forboléshatárak* a diacilglicerolt utánozva aktiválják a proteinkináz C-t (11/24), amely viszont egy mitózishoz nélkülözhetetlen transzkripciós faktort (AP1) aktivál, és így fokozza a sejtosztódást. A gyorsult mitózis a daganatképződésben (11/23-25), az apoptózis pedig a szövetinvolúcióban játszik szerepet. Mindkét változás zavarhatja a magzati szövetfejlődést. A retinoidok (pl. isotretinoin) és a TCDD teratogén hatása is vélhetően ilyen mechanizmuson alapul (12/14-15).

Számtalan xenobiotikum, növényi, állati és mikrobiális toxin azokra a mechanizmusokra hat, amelyek neuronok, izmok és mirigyek, vagyis az ún. excitábilis sejtek *pillanatnyi aktivitását* szabályozzák. Ezek az ágensek befolyásolhatják például a *neurotranszmitterek koncentrációját* – így hat pl. a botulinum toxin (9/21), a kolinészteráz-gátló inszekticidek és harci mérgek (4/7, 9/7), valamint a kokain (3/7). Mások *sejtfelszíni receptorokat aktiválhatnak*; így hat pl. a nikotin az N-típusú acetilkolin-receptoron (3/15), a muscimol a GABA_A-receptoron (10/6), vagy *membrán-receptorokat gátolhatnak*; az ólom például a neuronális N-típusú acetilkolin-receptort (6/2), a ciklodién inszekticidek a GABA_A-receptort (4/5), a sztrichnin pedig a glicin-receptort gátolja (4/29). Ismét mások *ioncsatornákat nyithatnak* meg (vagy tartanak nyitva), mint pl. az akonitin és a DDT a feszültségfüggő Na⁺-csatornát (4/29), a könnyfakasztók és más SH-reaktív irritánsok pedig a kation-csatornaként működő TRPA1-receptort (9/19). Vannak olyan ágensek is, amelyek *ioncsatornákat zárhatnak* (illetve blokkolhatnak), mint pl. a tetrodotoxin (a tüskés gömbhal vagy fugu mérge) a feszültségfüggő Na⁺-csatornát (8/2), a Ba²⁺ ion pedig a K⁺-csatornát (6/15). A szabályozó mechanizmusok szerepétől függően a toxikus hatások izgató (pl. remegés, konvulzió, spazmus, szívritmus-fokozódás, szekréciónövekedés), vagy gátló (pl. bénulás, érzékszavar, aluszékonyság, kóma) jellegűek. Az így ható vegyületek közül azokat, amelyek biztonságosan alkalmazhatók, gyógyszerként használjuk (ilyenek pl. a benzodiazepinek, a helyi érzéstelenítők és az izomrelaxánsok).

b. A celluláris öfenntartó működések toxikus károsodása. Azok a mérgező vegyületek, amelyek a celluláris energiatermelésben, az ionháztartásban és a szintetikus funkciókban kulcsszerepet játszó célmolekulákat inaktíválnak, a sejt öfenntartását (housekeeping) veszélyeztetik, és végső soron sejthalált eredményezhetnek.

Számos lézió vezethet letális sejt-károsodáshoz. Ilyen például a fehérjeszintézis gátlása – pl. α -amanitin (10/3) és ricin (9/20) hatására –, a sejtmembrán-károsodása (pl. detergensok és lipidperoxidáció hatására), a lizoszómák ruptúrája (pl. aminoglikozid okozta vesekárosodás során). A mitokondriális *ATP-szintézis zavara* és az intracelluláris (i.c.) Ca²⁺-szint tartós emelkedése azonban különösen fontos, esetleg végső közös mechanizmusnak látszanak. Az oxidatív foszforiláció leállása (pl. toxikus hipoxiában, cianidmérgezésben – ld. 8/12) különösen a neuronokat károsítja, mert az idegsejtekben a membránpotenciált fenntartó Na⁺/K⁺ ATPáz a termelt ATP mintegy 70%-át igényli. Az *i.c. Ca²⁺-szint tartós emelkedése* több okból veszélyes (7/21). Ilyenkor ugyanis a mitokondriumok Ca²⁺-t vesznek fel, ami felemészti belső negatív membránpotenciáljukat, az ATP-szintézis hajtóerejét. Emellett a Ca²⁺ hidrolitikus enzimeket (endonukleázokat, foszfolipázokat, proteázokat) is aktivál, amelyek celluláris makromolekulákat degradálnak. Számos hepatotoxikus ágens – pl. a CCl₄ (7/20-21) és a paracetamol (3/18) – okoz intracelluláris hiperkalcémiát a Ca²⁺-iont a citoplazmából kipumpáló Ca²⁺-ATPázok inaktíválásával. Az ún. excitotoxinok – pl. a domoát – idegsejt-károsító hatásáért pedig az extracelluláris Ca²⁺ fokozott beáramlását tartják felelősnek a domoát által aktivált glutamát-receptorokon keresztül, amelyek Na⁺/Ca²⁺-csatornák.

c. A celluláris szolgáltató működések toxikus károsodása. Xenobiotikumok zavarhatnak szolgáltató sejt-funkciókat is. Az emlős szervezet egyik fő szolgáltató szerve a máj, amely például glukózt biztosít az agynak, epesavakat juttat a bélbe, alvadási faktorokat a vérbe. Az ilyen működések zavara ezért nem korlátozódik a májra. – A hepatikus K-vitamin-epoxid-reduktázt gátló vegyületek (pl. kumarinok és egyes cefalosporinok) az alvadási faktorok szintézisének csökkentésével generalizált vérezést eredményezhetnek (4/28). E káros hatás megfigyelése vezetett a gyógyszerként használt kumarinok felfedezéséhez, és ez képezi rodescidként történő alkalmazásuk alapját is. – A vörösvérsejtek a hemoglobinhoz kötve oxigént szállítanak a szöveteknek; ezt gátolják a szén-monoxid (8/3) és a methemoglobin-képző vegyületek (8/6).

4. Az elsődleges sejtkárosodás progressziójának mechanizmusai – elégtelen adaptáció és/vagy elégtelen reparáció

A mérsékelt kémiai ártalmat sejtszintű adaptív és reparációs mechanizmusok ellensúlyozhatják, így megakadályozva a károsodás progresszióját, és kivédve például a károsodott sejt elpusztulását (nekrózis), illetve a DNS károsodást elszenvedett sejt átalakulását daganatsejtté. Ilyen védő mechanizmusokat mutatnak be alábbi példák.

a. Adaptív mechanizmus tiol-reaktív elektrofil xenobiotikumok citotoxikus hatása ellen: az elektrofil stressz válasz (bővebben kifejtve és illusztrálva lásd 11/43-44). Az SH-reaktív vegyületek, mint pl. a paracetamolból képződő N-acetil-p-benzokinonimin (3/18), vagy a háromértékű arzénvegyületek (6/11-14), nemcsak enzimek, transzporterek és struktúrfehérjék SH-csoportjaival reagálhatnak, ezzel citotoxikus hatást okozva, hanem egy ciszteinben gazdag citoplazma fehérje – a **Keap1** – tiol-csoportjaival is, így inaktíválva ezt a fehérjét is. Mivel a Keap1 az **Nrf2 transzkripció faktor** proteosomális degradációját kezdeményezi, a Keap1 inaktíválásával az Nrf2 szintje nő a sejtben, így a sejtbe transzlokálódva fokozottan aktiválja azon gének transzkripcióját, amelyek Nrf2-kötő elemet – ún. „electrophile response element” (EpRE) – tartalmaznak. Ilyen elemet hordoznak többek között azok a gének, amelyek kódolják a *glutation szintézis* elindító enzimet és a *glutation-reduktázt*, számos *detoxikáló enzimet* (pl. a *glutation S-transzferázt*, *epoxid-hidrolázt*, *NADPH-kinon-oxidoreduktázt*, *glutation-peroxidázt* és *katalázt*), a *hem-oxigenázt* és a *vasat kötő ferritint*, az oxidált fehérjéket *reparáló enzimeket* (pl. *tioredoxin-reduktázt*), valamint egyes MRP-típusú aktív (ATP-igényes) *transzportereket* (amelyek a sejtbe jutott xenobiotikumot, vagy metabolitját a sejtől exportálhatják). Ezek fokozott expressziója növeli a sejt tűrőképességét a reaktív, toxikus elektrofil xenobiotikumokkal szemben. Az elektrofil stressz válasz kiváltható viszonylag atoxikus, gyengén elektrofil jellegű, ún. **kemopreventív vegyületekkel** is (11/44). Az így ható kemopreventív vegyületek lehetnek szintetikus szerek (pl. oltipraz) és növényi eredetű vegyületek is (pl. sulforafan, rezveratrol, kurkumin).

b. Reparációs mechanizmusok DNS-reaktív (genotoxikus) elektrofil xenobiotikumok daganatkeltő hatása ellen. A kémiai DNS-károsodás (pl. kovalens adduktképződés, oxidatív lézió) legfőbb veszélye a szervezetre a normális sejt átalakulása korlátlanul szaporodó tumorsejtté. Két reparációs stratégia akadályozhatja meg ezt a kimenetelt. Az egyik a DNS-károsodás korrekciója, pl. a megváltozott bázis vagy nukleotid enzimatisma excíziójával, majd pótlásával (11/17). A másik lehetőség a genetikusan károsodott sejtek aktív önpusztítása, az apoptózis (11/18). Ha azonban a sejt túlél, és a DNS reparációja is elégtelen, akkor a fennmaradó DNS-lézió átörökíthető változást – mutációt – idézhet elő a DNS-replikáció nyomán létrejövő új DNS-láncban. Például az aflatoxin B₁-epoxid (11/6) kovalens kötődése a guanin bázisokhoz azt eredményezheti, hogy az addukthordozó guanin nem citozinnal, hanem – tévesen – adeninnel párosul a replikáció során, ezáltal mutáns DNS-t képezve (11/14). Úgy látszik, hogy az ép sejt daganatsejtté történő átalakulását *kétféle gén mutációja* indukálhatja. Ezek a sejtosztódási ciklust serkentő fehérjéket kódoló *protoonkogének* (ha a mutáns fehérje permanensen aktívvá válik; 11/20), és/vagy a ciklust késleltető fehérjéket kódoló *tumorszuppresszor gének* (ha a mutáns fehérje inaktívvá válik; 11/22).

Számos karcinogén – mint a policiklikus aromás szénhidrogének (pl. benzpirén) és a benzidin – egy jelátvivő kapcsolót, ún. G-proteint kódoló gén, a **ras protoonkogén** mutációját idézi elő (11/21). A mutáns ras onkogén protein azonban elveszti GTP-áz aktivitását, így GTP-vel asszociált – ezért permanensen aktív – formában marad. Így a mutáns ras protein folyamatosan mitózisa serkentő jelzést továbbít növekedési faktor receptoroktól a MAP-kináz kaskádán át a sejtbe, attól függetlenül, hogy kap-e ilyen szignált a növekedési faktor receptor felől vagy nem.

Ezzel szemben az aflatoxin B₁ a **p53 tumorszuppresszor gén** mutációját okozhatja (11/22). Az ép p53 fehérje (amely egy transzkripció faktor) fontos szerepet játszik a karcinogenezis gátlásában, mert egyrészt késlelteti a DNS-replikációját, így lehetővé téve a DNS reparációját a replikáció előtt, másrészt pedig apoptózist indukál, ha a DNS-lézió kijavíthatatlan marad (11/18-19). Mivel a mutáns p53-as protein inaktív, utat enged a sejtben a genetikai hibák halmozódásának és a mutációt hordozó sejtek szaporodásának. Kína és Afrika egyes területein a primer hepatokarcinómák gyakoriságát összefüggésbe hozzák az élelmiszer aflatoxin-szennyezettségével. Az ilyen karcinómákban gyakran kimutatható a p53 gén jellemzően aflatoxin- okozta inaktíváló mutációja, nevezetesen a 249-es kodon változása AGG-ről AGT-re.

DNS-károsító fizikai hatások (pl. UV- vagy ionizáló sugárzás) és kémiai ágensek az érintett sejtek apoptotikus aktivitását jelentősen fokozzák. Ez is egy adaptív folyamat, amelyet **DNS-károsodás válasznak** nevezünk, és amelyben rendszerint szerepet játszik a fent említett pro-apoptotikus hatású *p53 fehérje aktiválódása és stabilizálódása*. Ezen alapul a DNS-reaktív **daganatellenes kemoterápiás szereknek** a daganatsejtek apoptózist serkentő – ezzel a tumor növekedését gátló – hatása, de az általuk okozott nem kívánt bélnyálkahártya- és csontvelő-károsodás is.

c. Nem-genotoxikus (epigenetikus) karcinogének és hatásmechanizmusuk. Azokat a xenobiotikumokat, amelyek DNS-léziót, majd a DNS bázissorrendjének megváltozását (azaz mutációt) indukálva vezetnek daganatképződéshez (mint pl. a feljebb leírt aflatoxin B₁), *DNS-reaktív vagy genotoxikus karcinogéneknek* nevezik. Ezek a vegyületek jellemzően pozitív eredményt adnak a genotoxicitási tesztekben (11/30-37), mint amilyen az Ames-teszt (egy baktériumokon végzett mutagenitási teszt; 11/34). Ezzel szemben azokat az ágenseket, amelyek tartós expozíció után daganatot indukálnak kísérleti állatokban, azonban bizonyíthatóan közvetlenül nem okoznak DNS-léziót és a DNS bázissorrendjének megváltozását (mutációt), *nem-genotoxikus vagy epigenetikus karcinogéneknek* nevezik (11/24-26). Ezek a normális protoonkogén-fehérjék túlermelődését és/vagy a normális tumorszuppresszor-fehérjék csökkent képződését váltják ki, és végső soron a mitózis fokozásával és/vagy az apoptózis gátlásával növelik a spontán mutációk gyakoriságát.

Az epigenetikus karcinogének példái. A nem-genotoxikus karcinogének alapvetően két módon hathatnak.

Egyrészt ezek lehetnek mitogén hatású (és jellemzően egyben apoptózist gátló) vegyületek (11/24-26). Ilyenek pl. (1) mitogén hatású hormonok, pl. TSH, LH, ösztrogének; (2) növekedési faktorok, pl. TGF- α ; (3) a mitogén intracelluláris jelátvitelt direkt vagy indirekt módon fokozó vegyületek, pl. forbolészterek (amelyek aktiválják a PKC enzimet) és arzénvegyületek (amelyek inaktíválják a protein-foszfataz enzimeket); (4) mitogén hatású ligand-aktivált transzkripció faktorokat (vagyis intracelluláris receptorokat) aktiváló vegyületek. Ilyenek pl. az Ah-receptor aktiváló TCDD, a constitutive androstane receptort (CAR) aktiváló fenobarbitál és DDT, valamint a PPAR- α aktiváló fibrátészterek (11/25). A fibrátok daganatkeltő hatása csak rágszálókban igazolt, emberben azonban nem releváns (11/48).

Másrészt, a krónikus sejtkárosodás (ami kiváltható pl. a hepatotoxikus kloroform tartós adagolásával rágszálóban) is lehet nem-genotoxikus módon lehet daganatkeltő hatású. Az idült károsodás ugyanis folyamatos szöveti regenerációval és ún. regeneratív hiperpláziával jár, amit a krónikusan regenerálódó szövetben képződő mitogén növekedési faktorok (pl. TGF- α , EGF, HGF) idézik elő (11/24-26). Felmerül, hogy a vesekárosító triklóretilénnel történő tartós foglalkozási expozíció vesekarcinómát indukáló hatása is részben ilyen módon jön létre (7/25-26).

Az epigenetikus karcinogének hatásmódja. Az epigenetikus karcinogének a normális protoonkogén-fehérjék túlermelődését és/vagy a normális tumorszuppresszor fehérjék csökkent képződését váltják ki; ezt többféle ún. *epigenetikai molekuláris változás* előidézésével tehetik. Ilyenek pl. (1) a metiláció változása a gének promoter régiójában (11/47), valamint (2) a mikro-RNS-ek (miRNS) képződésének változása. A fokozott DNS metiláció a kapcsolt gén *transzkripcióját* csökkenti (DNS-ről messenger-RNS-re), a fokozott miRNS képződés pedig a messenger-RNS proteinné történő *transzlációját* csökkenti (11/47). Ezekkel ellentétes hatású a csökkent DNS metiláció, ill. a csökkent miRNS képződés a transzkripcióra, ill. transzlációra.

Ad 1. A protoonkogének promoter szakaszának csökkent metilációja és/vagy a tumorszuppresszor gének fokozott metilációja mint a daganatképződést előmozdító epigenetikus mechanizmusok (11/47). A DNS promoter szakaszok bizonyos citozinjainak enzimatis metilációja (DNS-metiltransferázok hatására) azt eredményezi, hogy a metilált promoterhez nem képesek kötődni a transzkripció faktorok, így azok a gén átírását nem képesek fokozni. Ez az ún. *gén-silencing* egyik módja. A DNS fokozott metilációja másodlagosan is elősegítheti a gén-silencinget; úgy, hogy kiváltja a DNS-hez kapcsolódó hisztonfehérjék N-terminális lizin-NH₂ csoportjainak deacetilációját (hiszton-deacetilázok hatására) és metilációját (hiszton-metiltransferázok hatására). Ezek a poszttranszlációs változások ugyanis tömörebbé teszik a hisztonfehérjéket, ezzel nehezítve a transzkripció faktorok hozzáférését a DNS-hez.

Ad 2. A protoonkogének által kódolt messenger RNS-t gátló miRNS csökkent képződése és/vagy a tumorszuppresszor gének által kódolt messenger-RNS-t gátló miRNS fokozott képződése mint a daganatképződést előmozdító epigenetikus mechanizmusok (11/47). A fehérje-kódoló gének messenger-RNS molekulákat, a köztes DNS szekvenciák pedig rövid, ún. mikro-RNS molekulákat (miRNS) kódolnak. A miRNS bázispárosodással kötődik a párosodásra alkalmas szekvenciát tartalmazó messenger-RNS-hez (az ún. cél-messenger-RNS-hez) és gátolja a cél-messenger-RNS transzlációját fehérjévé (11/47, lásd ott az ábrát). Patkányban a tartósan adagolt lipidcsökkentő fibrátok májtumort keltenek. A PPAR- α intracelluláris receptorhoz kötődve, a fibrát ugyanis csökkenti (represszálja) egy olyan miRNS (neve let-7) képződését, amely gátolni képes egy mitogén hatású transzkripció faktort (c-Myc) kódoló messenger-RNS-t. A fibrát hatására ezért a c-Myc messenger-RNS – a let-7 miRNS okozta gátlás alól felszabadulva – fokozottan transzlálódik cMyc fehérjévé, ami gyorsult májsejt-osztódáshoz (és csökkent apoptózishoz) vezet, és – ha ez az állapot tartósan fennáll – daganatképződést eredményez a májban. Ez a hatásmód rágszálókban igazolt, emberben azonban nem érvényes – a humán PPAR- α eltérő szerkezete és működése miatt (11/48).

II. ÖSSZEFOGLALÁS és KÖVETKEZETÉSEK

Egy leegyszerűsített sémát követve (lásd az ábrát a 2. oldalon felül) a fentiekben módszeresen áttekintettük azokat a mechanizmusokat, amelyek a vegyülettel történő expozíciótól kezdődően hozzájárulhatnak a toxicitás kialakulásához – ld. az ábra 1-4 lépéseit. A valóságban a toxikus hatás megjelenéséhez vezető folyamat sokrétűbb és összetettebb lehet. Például egy vegyületből több ún. végső toxikus metabolit is képződhet – pl. az akrilnitril átalakulhat májkárosodást kiváltó epoxiddá, valamint ún. hisztotoxikus hipoxiát okozó hidrogén-cianiddá is (8/13). Ezen túlmenően egy végső toxikus metabolit többféle célmolekulán hathat. Például az aflatoxin B₁ epoxidja kovalensen reagálhat a májsejtek fehérjéivel, így hepatikus nekrozist okozhat nagy dózisban – ez történt az aflatoxin B₁-szennyezett tápot fogyasztó pulykákban (Turkey X disease, 11/6). Az aflatoxin B₁ azonban a DNS bázisokkal is reagálhat kovalensen (adduktképzés, 11/14), ennek következtében jellemző mutációt válthat ki és primer májkarcinómát indukálhat (11/22) – ez lehet a következmény olyan egyéneknél, akik gyakorta fogyasztanak aflatoxin B₁-szennyezett élelmiszert, pl. penészes gabonából őrölt lisztet (11/22). Tehát a célmolekulákkal történő reakciónak többféle káros következménye lehet – az aflatoxin B₁ epoxidja pl. kiválthat májnekrózist és daganatképződést is. Így egy vegyület toxicitásában számos mechanizmus játszhat szerepet, amelyek egymással is kölcsönhatásba léphetnek.

Ebben a fejezetben hangsúlyozzuk a vegyület kémiai sajátosságainak döntő szerepét az inváziós lépések mechanizmusában – melynek során a vegyület végső toxikus formában eljut az expozíció helyétől a szervezet egy vagy többfajta célmolekulájáig –, valamint a célmolekulával történő reakciójában (lásd a 7. oldalon).

Kiemeljük továbbá a vegyület által befolyásolt szervezet biokémiai, molekuláris és sejtbiológiai, immunológiai és fiziológiai működéseinek kritikus szerepét a szervezetnek a toxikus ártalomra bekövetkező válaszában. A szervezetben működnek olyan mechanizmusok, amelyek **(1)** az invázió ellen hatnak (pl. detoxikálás), **(2)** visszafordítják a toxikus károsodást (pl. reparációs mechanizmusok), illetve **(3)** mérsékelik a működési zavart (pl. adaptációs mechanizmusok). Ezek miatt a toxikus hatás nem elkerülhetetlen következménye a mérgező vegyülettel történő expozíciónak, mert a károsodást a tárgyalt mechanizmusok kivédhetik, visszafordíthatják, illetve kompenzálhatják. Toxikus hatás akkor lép fel, ha a mérgező vegyület kimeríti vagy károsítja a szervezet védő vagy az adaptációt szolgáló mechanizmusait.

A Toxikológia jegyzet 15. Fejezete az alábbi könyvfejet rövid összefoglalása:

Zoltán Gregus: Mechanisms of toxicity. In: Klaassen, C.D. (ed.): Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. Eighth Edition. McGraw-Hill, Inc., New York, NY. pp. 49-122, 2013.

Az érdeklődő olvasó, amennyiben igényét a zoltan.gregus@aok.pte.hu e-mail címen jelzi, megkaphatja a *Mechanisms of toxicity* c. tankönyvfejezetet pdf file formátumban.
